

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開  
⑪ 公開特許公報 (A) 平3-31286

⑤Int.Cl. 5  
C 07 D 501/04  
501/34  
501/46

識別記号 105

⑩内整理番号 8615-4C  
8615-4C  
8615-4C

⑪公開 平成3年(1991)2月12日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑫発明の名称 ホルミル基の脱離法

⑬特 願 平1-164591  
⑭出 願 平1(1989)6月27日

⑮発明者 橋本 光紀 神奈川県平塚市中原上宿字構之内173番地 三共株式会社  
内

⑯発明者 相沢 俊昭 神奈川県平塚市中原上宿字構之内173番地 三共株式会社  
内

⑰発明者 塩沢 末男 神奈川県平塚市中原上宿字構之内173番地 三共株式会社  
内

⑱発明者 笹尾 富夫 神奈川県平塚市中原上宿字構之内173番地 三共株式会社  
内

⑲出願人 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

⑳代理人 弁理士 大野 彰夫

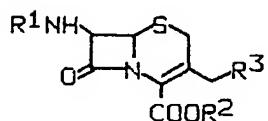
明細書

1. 発明の名称

ホルミル基の脱離方法

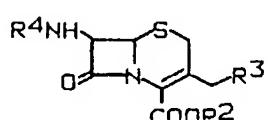
2. 特許請求の範囲

式



を有する化合物をメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸で処理することを特徴とする

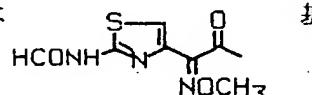
式



を有する化合物またはその塩の製法。

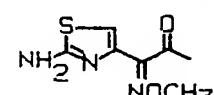
上記式中、

R<sup>1</sup>はホルミル基または



基

を示し、R<sup>2</sup>は1-アルコキシカルボニルオキシエチル基またはアニオンを示し、R<sup>3</sup>はアルコキシ基または置換基を有してもよいチアゾリオ基を示し、その置換基はアルキル基および/またはヒドロキシアルキル基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子または



基を示す。

3. 発明の詳細な説明

発明の目的

本発明は、セファロスボリン誘導体の窒素原子の保護基であるホルミル基の脱離反応に関する。

本発明により得られる化合物(2)は優れた抗菌剤(特開昭57-62287および特開昭60-67483号公報)であり、化合物(2)は化

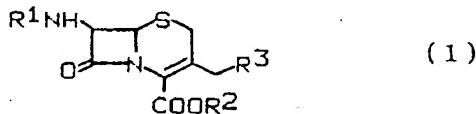
化合物(1)のホルミル基を脱離(特開昭60-67483号公報)することにより得られる。その方法は化合物(1)を鉱酸で処理する方法であり、この方法では副生物の生成ならびに化合物(1)および/または化合物(2)の分解により化合物(2)の純度が低下する。

発明者等は化合物(1)をメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸で処理すると高純度の化合物(2)が得られることを見出し本発明を完成した。

#### 発明の構成

本発明は、

式



を有する化合物をメタンスルホン酸またはトリフルオロスルホン酸で処理することを特徴とする。

のヒドロキシアルキル基のアルキル部分のアルキル基ならびにR<sup>3</sup>のチアゾリオ基の置換基のアルキル基は、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチルまたはt-ブチルがあげられる。

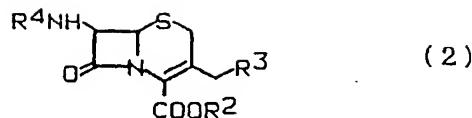
化合物(2)の塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩またはトリフルオロメタンスルホン酸塩があげられる。

化合物(2)は下記の方法により得られる。

化合物(1)を溶媒に懸濁または溶かし、これに1~5当量好ましくは2~3当量のメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸を加え、この溶液を0~50℃好ましくは20~40℃に10分間~2時間保ち、この反応混合物を常法に従って処理すると化合物(2)が得られる。

本反応に使用される溶媒は、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジオキサンまたはトルエンがあげら

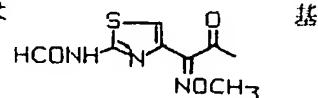
式



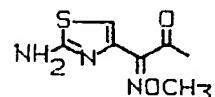
を有する化合物またはその塩の製法である。

上記式中、

R<sup>1</sup>はホルミル基または



を示し、R<sup>2</sup>は1-アルコキシカルボニルオキシエチル基またはアニオンを示し、R<sup>3</sup>はアルコキシ基または置換基を有してもよいチアゾリオ基を示し、その置換基はアルキル基および/またはヒドロキシアルキル基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子または基を示す。



R<sup>2</sup>の1-アルコキシカルボニルオキシエチル基、R<sup>3</sup>のアルコキシ基およびチアゾリオ基の置換基

れる。

#### 発明の効果

従来法に比較して反応条件が緩和であるために副生成物および分解生成物が少なく、高純度の化合物(2)が得られ、かつ副生成物および分解物が少ないので化合物(2)の収率もよい。

以下に実施例をあげ本発明を具体的に示す。

#### 実施例1

(R S) - 1 - (イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル (6R, 7R) - 7 - (2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (Z) - メトキシイミノアセトアミド) - 3 - メトキシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート

乾燥した原料ホルミル体32.6gをメタノール197mlに懸濁させ、内温を25℃±1℃に保つ様にしながらメタンスルホン酸10.6g(2eq)を加え同温度を保ちながら搅拌を続ける。30分で均一溶液となり反応も完結する。反応液に水650mlと活性炭6.5g

を加え十分攪拌した後ろ過し、ろ液をアンモニア水又は炭酸水でpH5.5~6.0に調整し10℃に冷却し1時間攪拌した後ろ取、水で洗浄後減圧下乾燥し目的物28.0g(収率90%, 含量96%)を得た。

なおこの操作中に△<sup>2</sup>体および7-置換部分のE体(アンチ体)が0.1~0.2%副生する。これにたいして鉱酸、例えば塩酸で反応を行った場合、反応が完結するまで4時間もかかり、△<sup>2</sup>体およびE体(アンチ体)が1%も副生し、他の分解物も生成するため、本方法に比較して化合物(2)の純度の低下が認められた。

核磁気共鳴スペクトル(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)：

1.33(6H, d, J=5Hz), 1.59(3H, d, J=5Hz),  
3.34(3H, s), 3.58(2H, s), 4.04(3H, s),  
4.35(2H, s), 4.92(1H, m), 5.08(1H, d, J=3.5Hz),  
5.27(2H, d, J=3.5Hz), 6.01(1H, m), 6.88(1H, s),  
6.95(1H, q, J=6Hz), 7.31(1H, d, J=4Hz)

#### 実施例2

##### 7-アミノ-3-(3-(4-メチル-5-

次いで0~5℃に冷却しトリエチルアミン1.58gを加えさらに1時間攪拌後析出した結晶をろ取し、冷エタノール10mlで洗浄後減圧下乾燥し目的物2.87gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(d<sup>6</sup>-DMSO, δ ppm)：

2.8~3.5(2H), 5.02(1H, d, J=4.5Hz),  
5.1~5.5(2H), 5.70(1H, m), 7.10(2H, br),  
8.1~8.4(1H, m), 8.7~9.1(1H, m),  
10.3~10.6(1H, m)

#### 実施例4

##### 7-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセタミド)-3-(5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート

原料ホルミル体40gをメタノール400mlに溶解しメタンスルホン酸19gを加えた後室温で30分攪拌後、0~5℃に冷却しこれにトリエチルアミン28mlを加えさらに1時間攪拌する。析出物をろ取し冷

#### (2-ヒドロキシエチル)チアゾリオメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート塩酸塩

原料ホルミル体塩酸塩32.8gをメタノール330mlに溶解しメタンスルホン酸15gを滴下し40℃で40分反応後、0~5℃に冷却しトリエチルアミン15.8gを同温度で加えさらに1.5時間攪拌を続ける。析出した結晶をろ取し、冷メタノール66mlで洗浄し減圧下乾燥し目的物20.2gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(d<sup>6</sup>-DMSO, δ ppm)：

2.47(3H, s), 2.8~4.0(6H, m),  
5.10(1H, d, J=4.5Hz), 5.35(2H, br),  
5.62(1H, d, J=4.5Hz), 10.20(1H, s)

#### 実施例3

##### 7-アミノ-3-(3-(チアゾリオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート塩酸塩

7-ホルムアミド-3-(3-チアゾリオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート塩酸塩3.6gをエタノール50mlに溶解し、これにメタンスルホン酸1.5gを滴下後40℃で30分間攪拌する。

メタノール100mlで洗浄後減圧下乾燥し目的物33gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(d<sup>6</sup>-DMSO, δ ppm)：

2.39(3H, s), 3.20(2H, t, J=5Hz), 3.38(2H, s),  
3.65(3H, t, J=5Hz), 3.83(3H, s),  
5.18(1H, d, J=5Hz), 5.39~5.54(2H, m),  
5.85(1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6.73(1H, s), 7.22(2H, s)

出願人 三共株式会社

代理人 弁理士 大野彰夫

手 練 補 正 書 (方 式)

平成1年9月29日

特 許 庁 長 官 旗

1. 事件の表示

平成1年特許願第164501号

2. 発明の名称

ホルミル基の脱離法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

名称 (185) 三共株式会社

代表者 取締役社長 河村喜典

4. 代理人

住所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号

三共株式会社内

電話 492-3131

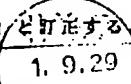
氏名 弁理士 (8140) 大野裕夫



5. 補正命令の日付 平成1年9月26日(発送日)

6. 補正の対象 明細書の発明の名称の欄

7. 補正の内容

明細書の発明の名称を「ホルミル基の脱離法」と 

1.9.29

Japanese Published Unexamined (Kokai) Patent Application No. H3-31286, published February 12, 1991; Application No. H1-164591, filed June 27, 1989; Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 501/04 501/34 501/46; Inventor(s): Mitsunori Hashimoto et al.; Assignee: Sankyo Corporation; Japanese Title: Horumuru-ki no Datsuri Houhou (Method for Elimination of a Formyl Group)

---

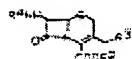
Specification

1. Title of Invention

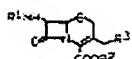
Method for Elimination of a Formyl Group

2. Claim

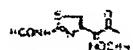
A method for production of a compound 2 as indicated by a formula:



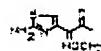
or the salt, characterized in that a compound 1 as indicated by the following formula is treated by methane sulfate or trifluoromethane sulfate:



In the formulas, R<sup>1</sup> represents a formyl group or a group as indicated by the following formula:



R<sup>2</sup> represents a 1-alkoxy carbonyl oxyethyl group or anions. R<sup>3</sup> represents thiazolio group that can contain an alkoxy group or substituents. The substituents indicate an alkyl group and/or a hydroxy alkyl group. R<sup>4</sup> represents hydrogen atoms or a group as indicated by the following formula:



### 3. Detailed Description of the Invention

#### Purpose of the Invention

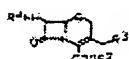
This invention pertains to an elimination reaction of a formyl group which is a protecting group of nitrogen atoms of a cephalosporin derivative.

Compound 2 obtained by the invention is an improved antibacterial agent (as disclosed in Japanese unexamined patent applications No. S57-62287 and No. S60-67483). Compound 2 is obtained by eliminating the formyl group of compound 1 (as disclosed in S60-67483). A method to treat compound 1 by mineral acid is used for the elimination of the formyl group. However, with this method, the purity of compound 2 decreases by a production of a byproduct and a decomposition of compound 1 and /or compound 2.

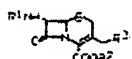
The inventors have found that high purity compound 2 is achieved when compound 1 is treated with methane sulfate or trifluoromethane sulfate. The present invention is finally attained.

#### [Constitution of the Invention]

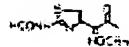
A method for production of a compound 2 as indicated by a formula:



or the salt, characterized in that a compound 1 as indicated by the following formula is treated by methane sulfate or trifluoromethane sulfate:



In the formulas, R<sup>1</sup> represents a formyl group or a group as indicated by the following formula:



$R^2$  represents a 1-alkoxy carbonyl oxyethyl group or anions.  $R^3$  represents thiazolio group that can contain an alkoxy group or substituents. The substituents indicate an alkyl group and/or a hydroxy alkyl group.  $R^4$  represents hydrogen atoms or a group as indicated by the following formula:



As for the 1- alkoxy carbonyl oxyethyl group by  $R^2$ , the alkyl group in the alkyl portion of the hydroxy alkyl group of the substituents of the alkoxy group and the thiazolio group by  $R^3$  and the alkyl group of the substituent of the thiazolio group by  $R^3$ , for example, the following compounds are given: methyl; ethyl; propyl; isopropyl; butyl; isobutyl; s-butyl; t-butyl.

As for the salt of compound 2, the following types are used; hydrochloric salt; sulfuric salt; methane sulfonate; trifluoromethane sulfonate.

Compound 2 is obtained by the method as described below. By suspending or dissolving compound 1 in a solvent and by further adding methane sulfonate or trifluoromethane sulfonate at 1 to 5 equivalent amount, preferably at a 2 to 3 equivalent amount to the solvent, this solution is maintained at 0 to 50°C, preferably at 20 to 40°C for 10 minutes to 2 hours. When this reaction mixture is treated by a conventional method, compound 2 is obtained.

As for the solvent used for the reaction, the following solvents are used: methanol; ethanol; propanol; isopropanol; tetrahydrofuran; acetonitrile; N,N-dimethylformamide; N,N-dimethylacetamide; dioxane; toluene.

## Advantageous Result of the Invention

Because the reacting conditions are more relaxed than those for prior art method, fewer byproducts and decomposition products are produced. Thus, high purity compound 2 is obtained. The yield of compound 2 is also sufficient due to reduced byproducts and decomposition products.

The present invention is described hereinbelow in detail with reference to the embodiments.

### Embodiment 1

#### (RS)-1-(isopropyl oxycarbonyl oxy) ethyl (6R, 7R)-7-[2-(2-amino thiazol-4-il)-2-(2-methoxyimonoacetoamide]-3-methoxy methyl-3-sephem-4-carboxylate

A dried body at 32.6 g is suspended in methanol at 197 ml. While the internal temperature is kept at  $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , methane sulfonate at 10.6 g (2 eq) is added. While keeping the same temperature, the mixture is continuously agitated. The solution is uniformized in 30 minutes, and the reaction is also completed. After water at 650 ml and activated carbon at 6.5 g have been added to the reaction solution and after the reaction solution has been sufficiently agitated, it is filtered. The filtered solution is adjusted to pH 5.5 to 6.0 with ammonia water or carbonated water and then cooled to  $10^{\circ}\text{C}$ . After agitating for 1 hour, the solution is filtered. After rinsing with water, the filtered solution is dried under a reduced pressure so as to obtain a target substance at 28.0 g (90% yield; 96% contained).

During this operation, a  $\Delta^2$  body and an anti body (E body) for a 7-substituted section are by-produced at 0.1 to 0.2%. These bodies are reacted to each other using

mineral acid such as hydrochloric acid. It takes 4 hours to complete the reaction.  $\Delta^2$  body and E body are produced at a large amount at 1%. Other decomposition products are also produced. Because of this, a reduced purity is identified at compound 2 in comparison with the method of the invention.

The following nuclear magnetic resonance spectra (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm) are obtained: (Please refer to the original description).

#### Embodiment 2

7-amino-3-[3-(4-methyl-5-(2-hydroxy ethyl)thiazolio)methyl-3-sephem-4-carboxylate hydrochloric salt

Formyl group hydrochloric salt at 32.8 g is dissolved into methanol at 330 ml. Methane sulfonate at 15 g is further dripped. After the solution has been reacted at 40°C for 40 minutes, it is cooled to 0 to 5°C. After adding triethyl amine at 15.8 g at the same temperature, the solution is further continuously agitated for 1.5 hours. The deposited crystal is collected by a filtering means and then rinsed with cooled methanol at 66 ml. It is dried under a reduced pressure so as to obtain a target substance at 20.2 g.

The following nuclear magnetic resonance spectra (d<sup>6</sup>-DMSO, 8 ppm) are obtained: (Please refer to the original description).

#### Embodiment 3

7-amino-3-(3-thiazolio)methyl-3-sephem-4-carboxylate hydrochlorate

7-formamide-3-(3-thiazolio)methyl-3-sephem-4-carboxylate hydrochloric salt at 3.6 g is dissolved in ethanol at 50 ml. After dripping methane sulfonate at 1.5 g to the solution, it is agitated at 40°C for 30 minutes.

The solution is cooled to 0 to 5°C. After adding triethyl amine at 1.58 g, the solution is further agitated for 1 hour. The deposited crystal is collected by a filtering means and then rinsed with cooled methanol at 10 ml. The rinsed crystal is dried under a reduced pressure so as to obtain a target substance at 2.87 g.

The following nuclear magnetic resonance spectra ( $d^6$ -DMSO, 8 ppm) are obtained: (Please refer to the original description).

#### Embodiment 4

#### 7-[2-(2-aminothiazol-4-il)-2-(Z)-methoxyiminoacetamide]-3-[5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliomethyl]-3-sephem-4-carboxylate

Formyl body at 40 g is dissolved in methanol at 400 ml. After adding methane sulfonate at 19 g, the solution is agitated at a room temperature for 30 minutes. The solution is then cooled to 0 to 5°C. After adding triethyl amine at 28 ml to the cooled solution, the solution is agitated for 1 hour. The deposited substance is collected by a filtering means and then rinsed with cooled methanol at 100 ml. The rinsed substance is dried under a reduced pressure so as to obtain a target substance at 33 g.

The following nuclear magnetic resonance spectra ( $d^6$ -DMSO, 8 ppm) are obtained: (Please refer to the original description).

Translations Branch  
U.S. Patent and Trademark Office  
2/19/03  
Chisato Morohashi